

TEMPERATURE-RESPONSIVE HYDROGEL

Publication number: JP11189626

Publication date: 1999-07-13

Inventor: KIMURA TAKASHI; TAKAGI KUNIHIKO

Applicant: UNITIKA LTD

Classification:

- International: C08L101/12; C08F8/00; C08F220/56; C08L101/00;
C08F8/00; C08F220/00; (IPC1-7): C08F220/56;
C08L101/12

- european: C08F8/00

Application number: JP19970359388 19971226

Priority number(s): JP19970359388 19971226

[Report a data error here](#)

Abstract of JP11189626

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a temperature-responsive hydrogel capable of being applied thinly, evenly, and firmly even on an object having a complicated shape and capable of controlled release of a substance in response to a specified temperature change by crosslinking a copolymer obtained by copolymerizing an N-alkyl- substituted (meth)acrylamide monomer with a monomer having a reactive functional group with a crosslinking agent. **SOLUTION:** An N-alkyl-substituted (meth)acrylamide monomer in an amount of 30 mol.% or above, especially, 50 mol.% or above is copolymerized with 1-30 mol.%, especially, 5-20 mol.% monomer having a reactive functional group and, optionally, at least one monomer copolymerizable therewith at 4-90 deg.C, especially, 20-80 deg.C for 1-72 hr, especially, 12-48 hr in the presence of a radical polymerization initiator to obtain a copolymer. This copolymer is crosslinked with 0.01-5 mol.%, based on the monomer, crosslinking agent at 4-80 deg.C, especially, 20-80 deg.C to obtain a temperature-responsive hydrogel having a crosslinking density of 0.1-10%.

Data supplied from the [esp@cenet](#) database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-189626

(43)公開日 平成11年(1999)7月13日

(51)Int.Cl.*

C 0 8 F 220/56

C 0 8 L 101/12

識別記号

F I

C 0 8 F 220/56

C 0 8 L 101/12

審査請求 未請求 請求項の数1 O L (全 6 頁)

(21)出願番号	特願平9-359388	(71)出願人	000004503 ユニチカ株式会社 兵庫県尼崎市東本町1丁目50番地
(22)出願日	平成9年(1997)12月26日	(72)発明者	木村 陸 京都府宇治市宇治小桜23番地 ユニチカ株式会社中央研究所内

(54)【発明の名称】 温度応答型ハイドログル

(57)【要約】

【課題】複雑な形状の物体にも均一且つ強固に重層することができる、所定の温度変化に応答して薬剤の放出制御を行うことができる温度応答型ハイドログルを提供する。

【解決手段】N-アルキル置換(メタ)アクリルアミド単量体と反応性官能基を有する単量体を主成分として重合して得られる共重合体が架橋剤により架橋されていることを特徴とする温度応答型ハイドログル。

【特許請求の範囲】

【請求項1】N-アルキル置換(メタ)アクリルアミド単量体と反応性官能基を有する単量体を主成分として重合して得られる共重合体が架橋剤により架橋されていることを特徴とする温度応答型ハイドロゲル。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、温度応答型ハイドロゲルに関するものである。

【0002】

【従来の技術】マイクロカプセル化すること等により人体中の医薬品動態、環境中の農薬や芳香剤の放出、化学反応における触媒の供給を人為的に制御する試みが多く為されてきた。例えば、最近の生医学的応用事例として、刺激が薬剤に加えられた時のみ必要な場所へ必要な量の薬物を放出する理想的なDDSが、刺激応答型ハイドロゲルを用いて検討されている。とりわけ、N-アルキル置換(メタ)アクリルアミド系に代表される温度応答型ハイドロゲルはDDSの薬物放出制御層として注目され、数多くの研究事例がある。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかし、これらの温度応答型ハイドロゲルは重合時にメチレンビスアクリルアミドのような架橋剤を共に加え、重合と同時に架橋を行なせて作製するものであり、複雑な形状の物体に薄く均一に重層することは困難であった。また、これらの温度応答型ハイドロゲルは反応性官能基を有していないため、基材表面に安定に結合させることができないという問題点があった。

【0004】本発明は、かかる問題点を解決し、複雑な形状の物体にも薄く均一かつ強固に重層することが可能な所定の温度変化に応答して薬剤等の物質の放出制御を行うことができる温度応答型ハイドロゲルを提供することを目的とするものである。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、このような課題を解決するために観察検討を重ねた結果、N-アルキル置換(メタ)アクリルアミド単量体と反応性官能基を有する単量体を主成分とする温度応答型共重合体を基材表面上で架橋剤により架橋することにより、温度応答型ハイドロゲルを複雑な形状の物体にも薄く均一かつ強固に重層できることを見出し、本発明に到達した。

【0006】すなわち、本発明は、N-アルキル置換(メタ)アクリルアミド単量体と反応性官能基を有する単量体を主成分として重合して得られる共重合体が架橋剤により架橋されていることを特徴とする温度応答型ハイドロゲルを要旨とするものである。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明において、温度応答型ハイドロゲルとは、相転移温度を持つハイドロゲルのことを

指し、相転移温度を境にして、その温度以下では水を吸収して膨潤する膨潤相となり、逆にその温度以上では水を放出して収縮する収縮相となることができるゲルをいう。この膨潤と収縮の挙動は水の存在下で可逆的に起こる。

【0008】本発明で用いられるN-アルキル置換(メタ)アクリルアミド単量体としては、具体的には、N-メチルアクリルアミド、N-n-プロピルアクリルアミド、N-イソブロピルアクリルアミド、N-エチルアクリルアミド、N、N-ジメチルアクリルアミド、N-アクリロイルビロジン、N-アクリルロイルビペリジン、N-アクリロイルモルホリン、N-n-プロピルメタクリルアミド、N-イソブロピルメタクリルアミド、N-エチルメタクリルアミド、N、N-ジメチルメタクリルアミド、N-メタクリロイルビロジン、N-メタクリロイルビペリジン、N-メタクリロイルモルホリン等を挙げることができる。

【0009】本発明で用いられる反応性官能基を有する単量体とは、分子内にサクシミド基、酸無水物基といった活性アシル基やエポキシ基等の反応性官能基を有する二重結合を有する化合物を指すものであり、具体的には、グリジルアクリレート、N-アクリルオキシサクシミド、グリジルメタクリレート、N-メタクリルオキシサクシミド等が挙げられる。

【0010】本発明で用いられる架橋剤とは、共重合体中の反応性官能基と反応しえる水酸基、アミノ基、カルボキシル基、チオール基のような活性水素基を分子内に2個以上有する化合物を指し、具体的には、ポリオール、ポリアミン、ポリカルボン酸等が挙げられる。

【0011】ポリオールとは、1分子中に少なくとも2個のヒドロキシル基を有する化合物を指し、例えば、エチレンギコール、ブロビレングリコール、ブチレンギコール、グリセリン、ペンタエリスリトール、ソルビトール、ジグリセリン、ジエチレンギコール、トリエチレンギコール、テトラエチレンギコール、ペンタエチレンギコール、ジブロビレングリコール、トリブロビレングリコール、ポリエチレンギコール、ポリブロビレングリコール、ポリブチレンギコールなどが挙げられ、特にポリアルキレングリコールが好ましい。

【0012】ポリアミンとは、1分子中に少なくとも2個のアミノ基を有する化合物を指し、例えば、エチレンジアミン、ブロビレンジアミン、ヘキサメチレンジアミン、ポリ(オキシエチレン)ジアミン、ポリ(オキシブロビレン)ジアミン等のジアミン、ポリビニルアミン、アミノアセタール化ポリビニルアルコール、ポリエチレンジアミン、ジアミンとエピクロロヒドリンの反応生成物等が挙げられる。

【0013】ポリカルボン酸とは、1分子中に少なくとも2個のカルボキシル基を有する化合物を指し、例えば、テレフタル酸、アジピン酸、ポリアクリル酸、マレ

イソ酸- α -メチルビニルエーテル共重合体、カルボキシメチルセルロース等が挙げられる。これら架橋剤は低分子量のものであっても高分子量のものであってもどちらでも構わないが、架橋剤の構造により該ハイドロゲルの体積を制御することができる。すなわち、活性水素基間の距離が長ければ長いほど生じるハイドロゲルの体積が増大する。

【0014】本発明の温度応答型ハイドロゲルを得るには、まず、N-アルキル置換（メタ）アクリルアミド単量体と反応性官能基を有する単量体を主成分として重合し共重合体を得る。このとき用いるN-アルキル置換（メタ）アクリルアミド単量体は、ゲルの温度応答性を確保する意味から、重合させる全単量体中30モル%以上用いるのが好ましく、特に好ましくは50モル%以上用いるのがよい。反応性官能基を有する単量体は、重合させる全単量体中1～30モル%以上用いるのが好ましく、特に好ましくは5～20モル%用いるのがよい。

【0015】これらの単量体から成る共重合体を合成する際、重合を開始させる方法としては、加熱のみによつても行い得るが、通常、重合開始剤もしくは電子線を使用した方が良好な結果が得られる。重合開始剤としては、ラジカル重合を開始する能力を有するものであれば制限はなく、例えば、過酸化水素、過硫酸カリウム、過硫酸アンモニウム等の無機過酸化物、ベンゾイルペーパキシド、 t -ブチルペーパキシド等の有機過酸化物、それらの過酸化物と鉄、コバルト、銅等の塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩等の還元剤との組合せ及びアノビスイソブチロニトリル等のアゾ化合物等を挙げることができる。これらの重合開始剤の添加量は通常のラジカル重合で採用される範囲で充分であり、単量体に対して0.01～5重量%、好ましくは0.05～2重量%の範囲である。

【0016】重合温度及び重合時間は、使用する開始剤の種類によって異なるが、それぞれ通常4～90℃、好ましくは20～80℃、及び通常1～72時間、好ましくは12～48時間である。

【0017】N-アルキル置換（メタ）アクリルアミド単量体と反応性官能基を有する単量体との共重合体を合成する際、これらの単量体と共に重合可能な1種以上の他の単量体と併用することができる。このような単量体の具体例として、アクリルアミド、ヒドロキシエチルアクリレート、アクリル酸、メタクリルアミド、ヒドロキシエチルメタクリレート、メタクリル酸等のような親水性単量体及びエチルアクリレート、ブチルアクリレート、メチルメタクリレート、ブチルメタクリレート等の（メタ）アクリレート誘導体、アクリロニトリル、メタクリロニトリル、酢酸ビニル、塩化ビニル、エチレン、ステレン、ブタジエン、イソブレン等のような疎水性単量体を挙げることができる。

【0018】次いで、この重合体を上記した架橋剤によ

り架橋することで、本発明の温度応答型ハイドロゲルを得ることができる。本発明の温度応答型ハイドロゲルの架橋密度（重合体中の架橋している構造単位の数の全体の構造単位の数に対する割合）は、0.1～10%の範囲にあることが好ましい。したがって、架橋反応においては、架橋剤を単量体に対して0.01～5モル%添加すればよい。

【0019】架橋化反応の温度及び時間は、使用する架橋剤と反応性官能基の組合せによって異なり、一概に規定することはできない。また、架橋化反応を効率良く進行させる為に、ビリジン、トリエチルアミン、トリエチルベンジルアンモニウムクロライド等の触媒を適宜添加しても良い。

【0020】本発明の温度応答型ハイドロゲルの相転移温度は、具体的には、4～80℃の範囲であり、好ましくは20～60℃の範囲である。ここで、相転移温度は、温度応答型ハイドロゲルを恒温槽中に浸漬し、低温から徐々に昇温していった時、ゲルが急激に収縮し始める時の温度として求められる。本発明の温度応答型ハイドロゲルの相転移温度は、N-アルキル置換（メタ）アクリルアミド単量体、反応性官能基を有する単量体及びその他の単量体の種類または組成比、架橋剤の種類または添加量によって自由に変えることができる為、必要に応じた相転移温度を持つハイドロゲルを適宜作製することができる。具体的には、N-アルキル置換（メタ）アクリルアミド単量体と共重合する疎水性の単量体との組成比を増加させることにより、相転移温度を低下させることができる。また、N-アルキル置換（メタ）アクリルアミド単量体と共重合する親水性の単量体の組成比を増加させることにより、相転移温度は上昇する。

【0021】さらに、本発明の温度応答型ハイドロゲルの相転移温度以下の所定温度での膨潤度は、N-アルキル置換（メタ）アクリルアミド単量体、反応性官能基を有する単量体及びその他の単量体の種類または組成比、架橋剤の種類または添加量によって自由に変えることができる。すなわち、N-アルキル置換（メタ）アクリルアミド単量体と共重合する疎水性の単量体の組成比を増加させることにより、膨潤度をより小さくすることができる。また、N-アルキル置換（メタ）アクリルアミド単量体と共重合する親水性の単量体の組成比を増加させることにより、膨潤度をより大きくすることができる。なお、ここで言う膨潤度は、いわゆる重量膨潤度のことであり以下の式により求める。

$$\text{膨潤度} = (\text{純水で膨潤させた時のゲルの重量}) / (\text{ゲルの乾燥重量})$$

【0022】本発明の温度応答型ハイドロゲルは、プロック状、ペレット状、膜状、繊維状、粒子状、フレーク状等に成形して使用することができる。どの形状に成形するかは、使用場面によって適宜決まってくるため一様

には規定できない。

【0023】本発明の温度応答型ハイドロゲルを、温度応答性の放出制御層として利用することが可能である。この場合、本発明の温度応答型ハイドロゲルの相転移温度以下の所定温度での薬剤等の物質の透過速度は、ハイドロゲルの厚さ、N-アルキル置換(メタ)アクリルアミド単量体、反応性官能基を有する単量体及びその他単量体の種類または組成比、架橋剤の種類または添加量によって自由に変えることができる。所定の温度及び所定の膜厚のもとでは、N-アルキル置換(メタ)アクリルアミド単量体と共重合する疎水性の単量体の組成比を増加させるか架橋剤の添加量を上げることにより、透過速度をより小さくすることができます。また、N-アルキル置換(メタ)アクリルアミド単量体と共重合する親水性の単量体の組成比を増加させるか架橋剤の添加量を下げることにより、透過速度をより大きくすることができます。

【0024】本発明の温度応答型ハイドロゲルにより放出制御される物質としては、水に可溶であれば特に制限はなく、医薬、農薬、触媒、芳香剤、酵素等を挙げることができます。例えば、医薬としては、アントシアニン、セファゾリン、パンコマイシン、ホスフォマイシン、ゲンタミシン、エリスロマイシン、ミノサイクリン、クロラムフェニコール、シプロフロキサシン、リファンビシン、スルファミド等の抗生物質が挙げられる。

【0025】本発明の温度応答型ハイドロゲルは、膨潤状態では、薬剤等の物質は、そのハイドロゲル中に存在する水を通じて拡散により系外へ放出され、収縮状態では、ゲル表面に疎水性の膜が生じる、物質の拡散が抑制され系外への放出が停止する。この疎水性の膜はゲル表面で速やかに形成される、物質の放出制御は迅速に起こる。本発明の温度応答型ハイドロゲルを薬剤の放出制御に適用する場合は水の存在が必須条件である。但し、水だけである必要ではなく、場合により適量の各種界面活性剤、有機溶剤、塩類を含む水溶液においても該ハイドロゲルは温度応答性を示すことができる。

【0026】放出制御の形態としては、物質保持層と放出制御層とを分離させたリザーバー型と薬剤等の物質を放出制御層に分散させたモノリシック型の2つのタイプに分類されるが、本発明の温度応答型ハイドロゲルは、必要に応じて膜状、板状、繊維状等に形成することにより、放出制御層として2つのタイプのいずれにも適用することができる。すなわち、リザーバー型に適用した場合、外部の温度が相転移温度以下の時、該ハイドロゲルは膨潤状態となり物質は放出制御層を透過して外部に放出され、外部の温度が相転移温度以上の時は該ハイドロゲルは収縮状態となり物質は放出制御層を透過することができなくなり外部への放出が停止する。また、物質を該ハイドロゲル中に液体または固体状態で分散させるこ

とによりモノリシック型のものを容易に作製することができる。前述の通り、該ハイドロゲルは温度変化に対して表面速度である為、外部の温度が相転移温度以下の時は該ハイドロゲル中の物質は拡散して外部に放出され、相転移温度以上では表面が収縮し、疎水性の膜が速やかに生じる為に物質の拡散が抑制され外部への放出は停止する。

【0027】基材表面上に本発明の温度応答型ハイドロゲルから成る膜を形成させる為には、N-アルキル置換

10 (メタ)アクリルアミド単量体と反応性官能基を有する単量体を主成分として重合して得られる共重合体と架橋剤とを基材表面上にて反応させて基材表面に該ハイドロゲル膜を形成する。このためには、例えば、該共重合体と架橋剤を溶解した溶液に基材表面に接触させ、次いで基材表面を加熱するかもしくは触媒を添加する方法が好適である。

【0028】また、本発明の温度応答型ハイドロゲルは、未反応の反応性官能基を有しているので、ナイロン等のポリアミド、ポリエチレンテレフタレート等のポリエステル、ポリカーボネート、ポリアリレート、ポリウレタン等のような活性水素基を分子内に有する基材表面に共有結合させることもできる。

【0029】

【実施例】次に、本発明を実施例により具体的に説明する。なお、実施例で得られる温度応答性ハイドロゲルの膨潤度は、いわゆる重量膨潤度のことであり以下の式により求められる。

膨潤度 = (純水で膨潤させた時のゲルの重量) / (ゲルの絶乾重量)

30 また、相転移温度は、温度応答型ハイドロゲルを恒温槽中に浸漬し、低温から徐々に昇温して分光光度計により500 nmにおける濁度を測定し、ゲルが急激に収縮し始める時の温度として求められる。

【0030】実施例1

N-イソプロピルアクリラミド2.4 gとN-アクリルオキシサクシミド0.1 gを無水トライドロフラン50 mlに溶解させ、10分間アルゴンガスでバーピングした後、同じくアルゴンガスでバーピング脱気したアジビスイソブチロニトリルの1重量%トライドロフラン溶液をシリングで0.2 ml添加した。アルゴンガス雰囲気下50°Cで24時間攪拌した後、ヘキサン100 mlを加え、共重合体を沈殿させた。沈殿を濾過乾燥し、共重合体2.2 gを得た。得られた共重合体の1重量%水溶液10 mlにアジビン酸4.1 mg及びトリエチルアミン14 μg添加し、70°Cで6時間放置することにより白色ゲルを得た。得られた白色ゲルを30°C及び37°Cの恒温水中に24時間浸し、ゲルの重量を測定した後、ゲルを減圧乾燥して絶乾重量を測定した。膨潤度を前式に基づいて計算したところ、このゲルの膨潤度は30°Cでは6.3、37°Cでは、2.5であった(表

1参照)。

【0031】

【表1】

	膨潤度 (g/g)	
	30°C	37°C
実施例1	6.3	2.5
実施例2	3.0	1.1
実施例3	7.5	3.5

【0032】実施例2

N-イソプロピルアクリルアミドを2.3gとN-アクリルオキシサクシミドを0.2gにした以外は実施例1と同様の方法でハイドロゲルを得た。このハイドロゲルの膨潤度を測定した。結果を表1に示す。

【0033】実施例3

N-イソプロピルアクリルアミド2.3gとN-アクリルオキシサクシミド0.1gとアクリルアミド0.1gとを共重合させたこと以外は実施例1と同様の方法でハイドロゲルを得た。このハイドロゲルの膨潤度を測定した。結果を表1に示す。上記の実施例1~3の結果から明らかのように、共重合体の組成比を変えることにより温度に対して異なる膨潤特性を有するハイドロゲルを作製することができる。

【0034】実施例4

	相転移温度 (°C)	
	30°C	37°C
実施例4	32	2.0
実施例5	28	1.2
実施例6	38	5.0

【0036】実施例5

N-イソプロピルアクリルアミドを1.1.5gとグリジルメタクリレート0.5gにした以外は実施例4と同様の方法でハイドロゲルを得た。これらのハイドロゲルの相転移温度、膨潤度、パンコマイシンの累積遊離量を実施例4と同様の方法で測定した。結果を表2及び図1にまとめた。

【0037】実施例6

N-イソプロピルアクリルアミド1.1.5gとグリジルメタクリレート0.5gとアクリルアミド0.5gとを共重合させたこと以外は実施例4と同様の方法でハイドロゲルを得た。これらのハイドロゲルの相転移温度、膨潤度、パンコマイシンの累積遊離量を実施例4と同様の方法で測定した。結果を表2及び図1にまとめた。これから、共重合体の組成比を変えることによって、種々

N-イソプロピルアクリルアミド1.2.0gとグリジルメタクリレート0.5gを純水250mlに溶解させ、10分間アルゴンガスでバーリングした後、それぞれアルゴンガスでバーリング脱気した0.5重量%硫酸アンモニウム水溶液及び0.5重量%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を別個にシリングで5mlづつ添加した。アルゴンガス雰囲気下室温で24時間攪拌した後、硫酸アンモニウムを最終濃度で5重量%なるように添加し共重合体を塩析沈殿させた。沈殿を濾過乾燥し、共重合体1

1.0gを得た。得られた共重合体の1重量%水溶液10mlにポリアミンであるイオネットYB-400(三洋化成工業社製)を56mg添加し、25°Cで1日放置することにより透明ゲルを得た。このゲルの膨潤度を実施例1と同様の方法で測定したところ、30°Cでは2.0、37°Cでは0.9であった。また、相転移温度は32°Cであった(表2参照)。次に、絶乾したゲルを1mg/mlのパンコマイシン水溶液に10°Cで24時間浸しゲルにパンコマイシンを含ませた。パンコマイシン含有ゲルを温度を制御した純水中に浸し、ゲルから遊離していくパンコマイシンの量をHPLCにより測定した。温度を30°Cと37°Cで段階的に変化させた時のパンコマイシンの累積遊離量を図1に示す。

【0035】

【表2】

	膨潤度 (g/g)	
	30°C	37°C
実施例4	2.0	1.1
実施例5	1.2	1.0
実施例6	5.0	1.5

の相転移温度及び膨潤特性を持つ温度応答型ハイドロゲルが得られることがわかる。得られたハイドロゲルを放出制御層として利用することにより、薬剤等の物質の放出速度を温度により自在に制御することが可能である。

【0038】

【発明の効果】本発明の温度応答型ハイドロゲルは、未反応の反応性官能基を有しているので、基材表面に安定に重層させることができる。このハイドロゲルは温度に応じて薬剤等の物質の放出速度を変化させる放出制御層として利用することが可能である。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の温度応答型ハイドロゲルに含ませたパンコマイシンの種々の温度における遊離挙動を示す図である。

【図1】

